

Doc. 1 on ss 2 using max

1/1 WPIL - Derwent World Patents Index

© Thompson Patent

Title Direct-compression tableting vehicle - comprising calcium phosphate and magnesium cpd.

Patent Data

Patent Family

EP-127400 A 19841205 DW1984-49 Eng 34p * AP: 1984EP-0303376 19840517 DSR: BE CH DE FR GB LI NL

AU8428560 A 19841206 DW1985-05

JP60036326 A 19850225 DW1985-14 AP: 1984JP-0107459 19840529

Priority n° 1984US-0596956 19840409; 1983US-0499646 19830531

Covered countries 9

Publications count 3

Cited patents EP-54333; WO8102521 A3...8624; No-SR.Pub

Abstract

Basic Abstract

EP-127400 A Vehicle comprises a mixt. of Ca phosphate (I) and a Mg oxide, hydroxide, carbonate or phosphate (II) in the form of granules with a particle size of 80-400 microns.

(I) is pref. tricalcium phosphate (Ia) and (II) is pref. MgO. The Ca:Mg ratio is 10:1 to 1:20 and the Ca:P ratio is 0.03-0.3:1. USE/ADVANTAGE - The vehicles may be used to formulate vitamin and mineral supplements. They produce tablets with good hardness and also serve as a source of Ca and P. (O/O)

Patentee, Inventor

Patent assignee (STAU) STAUFFER CHEM CO

Inventor(s) PFANN JR

IPC

IPC A61K-009/20 A61K-047/00 B01J-002/28 C01B-025/32 C01F-005/02

Accession Codes

Number 1984-302074 [49]

Sec. No. C1984-128577

Codes

Manual Codes CPI: B05-A01B B05-B02A3 B12-J01 B12-M11

Derwent Classes B07

Updates Codes

Basic update code 1984-49

Equiv. update code 1985-05; 1985-14

stop sv

Session finished: 21 SEP 2004 Time 16:21:06

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭60-36326

⑬ Int. Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和60年(1985)2月25日
C 01 F 5/02		7508-4G	
C 01 B 25/32		7508-4G	
C 01 F 5/14		7508-4G	
5/24		7508-4G	
// A 61 K 47/00		7043-4C	
B 01 J 2/28		6602-4G	審査請求 未請求 発明の数 5 (全10頁)

⑭ 発明の名称 直接圧縮賦形剤およびその製造方法

⑮ 特 願 昭59-107659

⑯ 出 願 昭59(1984)5月29日

優先権主張 ⑰ 1983年5月31日 ⑱ 米国(US) ⑲ 499646

⑳ 1984年4月9日 ㉑ 米国(US) ㉒ 596956

㉓ 発 明 者 ジョン リチャード アメリカ合衆国、コネチカット 06430、フェアフィールド、ステラ レイン 165

㉔ 出 願 人 ストウファークミカル アメリカ合衆国、コネチカット 06881、ウエストポート
ルカンパニー (番地なし)

㉕ 代 理 人 弁理士 青木 朗 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

直接圧縮賦形剤およびその製造方法

2. 特許請求の範囲

1. 酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物をリン酸カルシウムとブレンドし、得られるブレンドを十分な圧力の下で圧密してシートに成形し、そのシートを微粉砕して直接圧縮打錠に適した顆粒にすることからなる、直接圧縮可能なマグネシウム化合物の製造方法。

2. 前記マグネシウム化合物が酸化物または水酸化物である特許請求の範囲第1項記載の方法。

3. 前記マグネシウム化合物が酸化マグネシウムである特許請求の範囲第1項記載の方法。

4. 前記酸化マグネシウムが44マイクロメートル未満の粒径と約128~240キログラム/立方メートルの嵩密度を有する特許請求の範囲第3項記載の方法。

5. 前記リン酸カルシウムが約0.5~7.5マイ

クロメートルの粒径を有する特許請求の範囲第1項記載の方法。

6. 前記リン酸カルシウムがリン酸一カルシウム、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウムまたはピロリン酸カルシウムである特許請求の範囲第1項記載の方法。

7. 前記リン酸カルシウムがリン酸二カルシウムまたはリン酸三カルシウムである特許請求の範囲第1項記載の方法。

8. 前記リン酸カルシウムがリン酸三カルシウムである特許請求の範囲第1項記載の方法。

9. 前記圧密圧力が約300~1000気圧である特許請求の範囲第1項記載の方法。

10. 前記ブレンドを回転式打錠機の対向して回転するローラーに供給することによって前記圧密を実施する特許請求の範囲第1項記載の方法。

11. 前記顆粒が約80~400マイクロメートルの粒径を有する特許請求の範囲第1項記載の方法。

12. 前記マグネシウム化合物を前記カルシウム化合物の重量に関してカルシウム/マグネシウム

比が約1.0:1~約1:2.0になるように用いる特許請求の範囲第1項記載の方法。

13. 酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物とリン酸カルシウムとからなる共圧密ブレンド。

14. 前記圧密ブレンドを直接圧縮打錠に適した顆粒にするために微粉砕した特許請求の範囲第12項記載の共圧密ブレンド。

15. 酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物とリン酸カルシウムとの共圧密ブレンドの顆粒を含み、かつ該顆粒の粒径が約80~400マイクロメートルであることを特徴とするマグネシウム、カルシウムおよびリンを含有する直接圧縮賦形剤。

16. 前記共圧密生成物と不活性希釈剤とのブレンドからなる特許請求の範囲第15項記載の直接圧縮賦形剤。

17. 前記不活性希釈剤が前記共圧密生成物を作成するために用いた成分のうち少なくとも1種を含んでなる特許請求の範囲第16項記載の直接圧

縮賦形剤。

18. カルシウム対マグネシウムの比が約10:1~約1:2.0である特許請求の範囲第17項記載の直接圧縮賦形剤。

19. 酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物とリン酸カルシウムとのブレンドであり、粒径約80~400マイクロメートルの顆粒状であり、かつカルシウム対リンの比が約0.3:1~約0.05:1である、直接圧縮打錠用賦形剤。

20. 酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物とリン酸カルシウムとの共圧密ブレンドからなり粒径が約80~400マイクロメートルの顆粒状であるマグネシウム、カルシウムおよびリンを含有する賦形剤を、活性成分と乾式混合し、そしてそれを直接圧縮により錠剤に成形することからなる、直接圧縮法による錠剤製造方法。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は直接圧縮打錠用酸化マグネシウム含有賦形剤に係る。

従来の技術と問題点

一般的に2種類の打錠方法、即ち、乾燥粉末物質を圧縮する方法と湿潤物質を成形する方法がある。乾燥粉末物質を圧縮する場合、乾式直接圧縮法、湿式製粒法そして乾式製粒法を用いることができる。直接圧縮法は数少ない工程で足り、かつ微塵あるいは不安定な活性成分を含む錠剤を製造する場合に活性成分の安定性に逆作用するような水その他の条件にさらされることを最小限化するので、最も望ましい技術である。しかしながら、直接圧縮法の応用には限りがある。

大部分の活性物質は圧縮特性に乏しいか単一用量当りの量が少ないのでそのままでは直接圧縮に向かないので、活性成分は直接圧縮賦形剤、即ち、活性成分と適合しかつ良好な圧縮可能性を有する組成物と混合しなければならない。更に、直接圧縮賦形剤は流動性が良く、普通周囲条件下での安定性が良く、錠剤崩壊時間に悪影響がなく、良好

な錠剤表面を与える能力があり、そしてコストが低くなければならない。噴霧乾燥ラクトースのように一般的な圧縮賦形剤は特定の活性成分の場合に安定性が乏しく、貯蔵時に変色する。微結晶セルロースは高価であり、用途が限られる。

錠剤中に活性成分と直接圧縮賦形剤を含むほか、錠剤配合物は、通常、希釈剤、潤滑剤、着香味剤、着色剤、崩壊剤その他を含む。錠剤配合物が数多くの成分を含む場合、乾式混合で多くの成分の均一な混合を確保することは困難であるので、直接圧縮法は更に有用性が少ない。

加えて、直接圧縮打錠は通常高速回転式打錠機を用いて行なう。これらの機械に薬品を供給する装置は一般に重力供給タイプであるために、ケーシングやフリクションによって大きく影響を受ける。供給が不適当であると、錠剤の重量が均一でなくなる。錠剤配合物は打錠条件において十分な流動性を持たなければ良好な錠剤を与えない。

ビタミンおよび鉱物供給剤を製造する分野では酸化マグネシウムを含む直接圧縮賦形剤をマグネ

シウム源として用いているようである。酸化マグネシウム粉末は直接圧縮回転式打錠機中でケーキングやブリッジングの問題を起こすので不適当である。顆粒状の酸化マグネシウムが市販されており、ホッパーから回転式プレスへの流れを悪くしないようにするために直接圧縮打錠に用いられている。顆粒状酸化マグネシウムの製造法の1つではEitzpatrick社が市販するChilsonator(商品名)のようなロール式圧密機で酸化マグネシウムを圧密する必要がある。しかしながら、ロール式圧密機の破綻を防ぐために酸化マグネシウムに潤滑剤を添加しなければならないことが見い出されている。用いられる潤滑剤は錠剤系に一般的に適合するものである。最も好ましい潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。ステアリン酸マグネシウムを含まないその他の酸化マグネシウム顆粒状製品は入手可能である。

しかしながら、錠剤製造者は、一般に、打錠機を保護するために最終錠剤にステアリン酸マグネシウムのような潤滑剤を添加する。最終錠剤中の

ステアリン酸マグネシウムの量は最終錠剤の重量を基準にして通常一定であるから、顆粒状酸化マグネシウムと共に酸化マグネシウム中にステアリン酸マグネシウムが存在することは配合上の問題を起こす可能性がある。

問題点を解決するための手段

本発明により、酸化物、水酸化物、炭酸塩またはリン酸塩の形のマグネシウム化合物をリン酸カルシウムとブレンドした後、ブレンドを約300～1000気圧の機械的圧力下で共圧密することによって、カルシウムとリンを提供しうるマグネシウム組成物含有直接圧縮顆粒物質を製造し得ることが見い出された。この処理は油圧等で静的にあるいは1対の対向して回転するロール間で動的に実施し得る。得られるペレット状、シート状あるいはリボン状の圧密物質は次に粒径の小さい粉末に粉碎し、篩にかけて直接圧縮に有用な粒径の顆粒を選別する。

実施例

本発明で用いるマグネシウム塩(化合物)は水

酸化物、炭酸塩あるいはリン酸塩(モノ、ジまたはトリ)でもよいが酸化マグネシウムが好ましい。マグネシウム化合物は粒径約0.5～75 μm の微粉末でなければならない。

いろいろな方法で製造された酸化マグネシウムは異なる結果を与えることも見い出された。多くの種類の酸化マグネシウムで有効な効果が達成されたが、圧縮可能性プロフィール(キャッピングによって終了するまで錠剤に加える機械的圧力を増加した場合の対応する錠剤の硬度の増加)が粒径4.4 μm 未満(325メッシュ通過)、ゆるい密度約128～240 kg/m^3 の酸化マグネシウムを用いると向上することが示された。広くは、a)ドロマイト質石灰石を二酸化炭素で炭酸化または消化し、b)工程a)から回収した重炭酸マグネシウムを加圧して脱炭酸し、c)工程b)から回収した炭酸マグネシウムを約700～1100℃の温度で仮焼して所望の酸化マグネシウムを回収する工程を含む方法によって、特に好ましい物質が得られる。この生成物は粒径4.4 μm 未満、密度約

128～240 kg/m^3 のものが得られる。予期せざることに、この物質はキャッピング前により広い範囲で圧縮可能性を示し、より硬い錠剤の作成を許容することが見い出された。この製品は

Martin Marietta Chemicals社から商品名MagChem食品等級/USPグレード(この点ではMartin Mariettaは“重量(heavy)”とも標記している)として入手可能である。

ドロマイトから酸化マグネシウムを製造する別の方法が米国特許第3,402,017号に示されている。

本発明で用いるリン酸カルシウムは一カルシウム、一カルシウム一水和物(monocalcium monohydrate)、無水二カルシウム(anhydrous dicalcium)、二水和二カルシウム(dihydrated dicalcium)、無水三カルシウムまたはヒドロキシアパタイト、ピロリン酸カルシウムおよびこれらの混合物を含む。リン酸カルシウムはリン酸二カルシウムまたはリン酸三カルシウムが好ましく、リン酸三カルシウムが更に好ましい。有効な圧密

のために粒径が一般に約 $0.5 \sim 75 \mu\text{m}$ のリン酸カルシウムを用いる。

粒径 $0.5 \sim 75 \mu\text{m}$ のマグネシウム化合物とリン酸カルシウム、好ましくは、酸化マグネシウムとリン酸三カルシウムを商業的に入手可能ないずれかのブレンドを用いてブレンドする。ブレンドはV-ブレンドまたはリボンブレンドのように低剪断力下で行なう。2種類の物質を破壊することなく適当に混合し得るすべての適当な商業的装置を用いることができる。

マグネシウム化合物とカルシウム化合物はCa:Mg比が約10:1~1:20になるのに十分な量で共圧密する。この広い比率はリン酸三カルシウム/酸化マグネシウム比約95% / 5% ~ 5% / 95% で満足される。2種類の好ましい範囲が同定された。即ち、約0.5:1~5:1、更に好ましくは約1:1~3:1と約0.3:1~0.05:1、更に好ましくは約0.2:1~0.075:1である。

第1の好ましい範囲はリン酸三カルシウム/酸

化マグネシウム比約88% / 12% ~ 43% / 57%、更に好ましくは82% / 18% ~ 60% / 40% で満足される。第1の好ましい範囲中の更に好ましい範囲は、ビタミン錠剤のマグネシウム源として頻繁に用いられるドロマイト(炭酸カルシウムマグネシウム)と同じカルシウム対マグネシウム比を与える70% / 30% である。

第2の好ましい範囲はリン酸三カルシウム対酸化マグネシウム約31% / 69% ~ 7% / 93%、更に好ましくは約23% / 77% ~ 10% / 90%、で満足される。この範囲内で好ましいのは約20% / 80% と約10% / 90% であるが、15% / 85% のような他の比率も有効である。

ブレンドの微粉末から直接圧縮賦形剤に有用な顆粒への変換は2つの工程、即ち、圧密(compaction)および微粉砕(comminution)によって行なう。

ブレンドは油圧プレスのように静的な圧力適用で圧密し得る。好ましくは、ブレンドをローラ式プレスの対向して回転するローラのニップに供給

して圧密する。ローラは3000気圧までの圧力を発生する約7~100rpmで回転数で対向的に回転する。ブレンドを供給装置でローラに供給するとニップの背後に濃厚な粉末材料が形成される。粉末は制御した体積流で十分に濃厚にする。濃厚化した粉末材料はローラ式圧密機の2本ローラ間に送られて制御された圧密が行なわれる。ローラ式圧密機は米国特許第3,255,285号に記載されているように商品名CHILSONATORで市販されているタイプのものでよい。

圧密工程は圧力を高速であるいは低速で適用して行なうことができる。ローラ式プレスでは約10,000気圧/秒の圧力適用速度でありうるが、静的プレスではその速度は50~100気圧/秒である。圧力の適用速度は採用する装置のタイプによって決まるが、それにかかわらず、圧密工程に用いる実際の圧力は約200気圧から3000気圧あるいはそれ以上であることができる。圧密に適用する圧力の好ましい範囲は約300~1000気圧である。対向して回転するローラの組の場合、

線形の油圧力の好ましい範囲は約700~30,000kg/cm、更に好ましい範囲は約1000~25,000kg/cmである。

圧密で作成したシートまたはリボンの寸法は装置で測定する。実験室の油圧プレスは約10cm×40cm角のシートを作成し得る。市販のローラ式プレスは幅約6~60cm、厚さ約25~40mmのリボンを作成するものを入手可能である。油圧プレスの場合、厚さは充填した粉末の量で決まる。ローラ式プレスの場合、生成するリボンの厚さはローラ間のニップに粉末を供給する速度ならびにローラの形状とローラに適用する圧力によって決まる。

供給材料として用いる微粉末の粒径は約 $0.5 \sim 75 \mu\text{m}$ である。本発明の圧密処理に供給する微粉末の嵩密度は約 $0.15 \sim 0.5 \text{ g/cc}$ ($10 \sim 30 \text{ lb/ft}^3$) である。

機械的力を適用するローラまたはプレートの表面に刻みを入れて、波形、パターン状あるいは線状の所望形状の圧密製品を作ることができる。

波形は微細な供給物がローラのニップに流入するのを促進する。

ローラはブレンドをリボン状に圧密するために使用する場合、約1～1000rpmのどの速度で回転してもよい。この範囲内では約7～20rpmの速度が好ましい。

本発明は比較的低い湿度および周囲温度で実施し得る。ローラを用いてリン酸カルシウム/マグネシウム化合物の微粉末に機械的圧力を加える圧密工程は温度が約10～30℃上昇する。圧密材料の変色(脱色)が生じない限り加圧ローラを冷却する必要はない。

微粉砕工程は2工程、即ち、予備破壊と磨砕で行なうのが好ましい。圧密したブレンドのリボンやシートは必要であれば標準的な切削機でフレーク、チップ、スライスあるいは小片(ピース)に破壊することができる。連続ローラ式プレスで圧密室の直ぐ下に回転する一組の切削刃を設けて、圧密された物質のリボンを直ぐに約5～50mmの寸法の小片に破壊すると便利である。予備破壊刃

布等を含むすべての適当なスクリーン装置あるいは篩装置を用いることができる。振動装置を取り付けて粉末の選別を補助することができる。粉末を適当に分級し得るならば空気選別機その他を用いてもよい。

分級の後、直接圧縮賦形剤として用いるために所望な粒径の粉末を分離する。小さすぎる粉末と大きすぎる粉末は圧密機に再循環して更に処理する。

一般的にはその他の添加剤なしで直接圧縮賦形剤を製造することが好ましいが、特定の特性を改良するために圧密に先立ってブレンドに添加剤を添加してもよい。例えば、澱粉、エチルセルロースおよびガムのようなバインダ結合剤を添加することができる。潤滑剤や崩壊剤は通常、必要な場合に打錠前のブレンド中に添加するが、添加できる。微結晶質セルロースのような圧縮改良剤を所望な錠剤特性を達成するために有効な量添加してもよい。単なる成分は、早く添加しても何も特別の利益がないので、圧密に先立っては添加せず、

特開昭60-36326(5)

の回転速度は約40～1000rpmで、小片の寸法を決定する。

圧密したブレンドを粒径約80～400 μ m、嵩密度約0.7～1.1g/ccに磨砕して、直接圧縮賦形剤として有用にする。

Fitzpatrick社(イリノイ州、エルムヘースト)、Pluverizing Machinery社(ニュージャージー州、サミット)およびCombustion Engineering社のRaymond支社(コネチカット州、スタンフォード)が製作しているような磨砕機を、圧密したシート、リボン、フレークあるいは小片から所望寸法の顆粒を作製するために使用することができる。磨砕生成物の粒径は磨砕機の多くのパラメータで決まるが、その中には切削刃の数、切削刃の形状、刃の回転速度、用いる篩のサイズ、供給口のタイプ、刃の取り付けパターン、そして供給物を微粉砕機に供給する速度がある。

微粉砕後、生成物は分級して直接圧縮賦形剤として望ましい粒径のものを得る。粒径約80～400 μ mの顆粒が好ましい。スクリーン、有孔板、

錠剤製造者の打錠により大きい自由度を与えた方が好ましい。

本発明の生成物(製品)は公知の技法を用いる直接圧縮によって錠剤あるいは乾燥カプセル剤を作ることが可能である。打錠より前に、活性成分とともに結合剤(澱粉)、崩壊剤、着色剤、着香味剤、希釈剤その他の普通に錠剤に用いられるすべての物質などの他の成分を顆粒とともにブレンドすることができる。潤滑剤は、通常、最後にブレンドして粉末の製面を被覆して外側の潤滑を与える。

混合後、ブレンドは乾式直接圧縮により錠剤に成形することができる。単式油圧装置または複式アンビル高速回転式打錠機のいずれでも業界で公知のように使用することが可能である。錠剤は所望のように丸い錠剤あるいは乾式カプセルの形に成形し、等価な結果を得ることができる。本発明の組成物は回転式打錠機で速い速度で圧縮し、あるいは単式錠剤油圧装置を用いて速い速度で圧縮し、いずれも有効な成果を得ることが可能である。

硬度と圧縮可能性は約25%までの微結晶質セルロースを添加して改良することが可能である。驚くことに、微結晶質セルロースを前にMagChemとして述べた物質で作成した本発明の生成物と組み合わせると著しい改良が達成されることが見い出された。

以下、本発明を例によって説明する。パーセントおよび比率は特にことわらない限り重量基準である。

例1

Martin Marietta社製USPグレードの酸化マグネシウム(a.k.a.“重量”)270kg(600ポンド)とスタウファークミカル社製NF/FCCグレードの無水リン酸三カルシウム628kg(1395ポンド)をリボンブレンダーに充填し、1.5時間ブレンダーした。次いで新たにリン酸三カルシウム50kg(110ポンド)をブレンダーに残っている混合物に添加した。

こうして作成した混合物をFitzpatrick 4X10 Chilsonator装置で圧密した。このChilsonatorは

幅10cm(4インチ)、直径25cm(10インチ)のローラを有していた。ローラは正弦波状の表面を有し、0.05cm(0.020インチ)のギャップでローラ間が分離していた。粉末混合物は縦スクリー形状コンベヤでChilsonatorに供給し、ローラで圧密した。一方のローラを油圧で他方のローラに対して64kg/cm²ゲージ(910psi)の圧力で押し付けた。ローラの回転速度は18rpmであった。

圧密生成物は破壊された波形シート状であった。この圧密生成物を回転刃を具有するFitzmill(Model DAS06)(商品名)に直接充填した。その生成物(製品)は0.125cm(0.05インチ)の丸い孔を有するスクリーンを通してミル装置から取り出した。

圧密し磨砕した生成物を振動するスクリーン装置に直接供給した。用いたスクリーンは直径120cm(48インチ)であった。最初のスクリーンは36TBC(チンシル選別布)のものであった。次のスクリーンは78TBCのものであった。これら

の振動スクリーンで供給物を3つの部分に分けた。分別生成物は中間の部分、即ち36TBCスクリーンは通過したが78TBCスクリーンは通過しなかった粉末であった。振動スクリーンから出る過大寸法および過小寸法の部分はChilsonatorの供給ホッパーに戻して、Chilsonator用の原料供給物とブレンダーし、再循環した。

生成物について篩分析を行なったところ、20メッシュより大きい粉末はなく、生成物の大部分は20~60メッシュの粒径を有していた(米國標準篩シリーズ)。

例2

酸化マグネシウム(Merck and Company製MARINO OHグレード)182kg(400ポンド)と無水リン酸三カルシウム(スタウファークミカル社製NF/FCCグレード)合計422kg(928ポンド)をリボンブレンダーに充填し、1.5時間ブレンダーし、そして排出した。

この混合物60kgを次にブレンダーに再充填した。

それから、新たにリン酸三カルシウム44kg

(75.5ポンド)をブレンダーに添加した。

新たに1.5時間ブレンダー後、ブレンダーから不規則に試料採取した。

その粉末を例1に記載したようにFitzpatrick 4X10 Chilsonator装置で圧密した。

圧密生成物は破壊された波形シート状であった。圧密生成物を回転するナイフ刃を具有するFitzmill(Model DAS06)に直接に充填した。生成物を0.125cm(0.05インチ)の丸い孔を有するスクリーンを通して磨砕機から直接排出した。

圧密し磨砕した生成物を例1のようにスクリーンで分別した。選別した生成物は中間の部分、即ち、36TBCスクリーンを通過したが78TBCスクリーンを通過しなかった粉末であった。過大および過小の部分はChilsonator用供給原料とブレンダーし、再循環した。

生成物の篩分析を行なったところ20メッシュより粗い粉末はなく、大部分の粉末は粒径20~60メッシュ(米國標準篩シリーズ)であった。

錠剤製造

特開昭60- 36326(7)

物は全部潤滑剤を0.5%含有した。潤滑剤はステアリン酸マグネシウムであった。結果は以下の通りである。

ステアリン酸マグネシウム潤滑剤を除くすべての成分を掲げた以下の配合物を用い、増強力パー(インテンシファイヤー)を具備したツインシエルV形ブレンダ(Patterson-Kelly社)で錠剤を製造した。増強力パーをオンにして5分間混合後ステアリン酸マグネシウム0.5%を添加し、増強力パーをオフにして更に2分間混合物をブレンダーした。

配合物を7/16インチ標準カップ成形用具を装備した回転式打錠機(商品名、Manesty B3B)で直接圧縮することによって錠剤に成形した。打錠機には歪ゲージを装備して各錠剤毎に加わる圧縮力を記録するための記録計を取り付けた。打錠機の可能な16個の打錠ステーションから4ステーションを用いた。16ステーション基準で750個/分の速度で錠剤を製造した。

Schneuniger錠剤硬度試験機Model 2E/106(商品名)を用いて錠剤の硬度を試験した。硬度は10個の錠剤の硬度の平均として求めた。

パーセントは重量パーセントである。錠剤配合

成分 圧縮力 (キロニュートン) 錠剤硬度 (キロポンド)

A) 対 照

99.5%TCP

錠 剤

1	8.1	4.0
2	11.6	5.9
3	16.2	8.0
4	19.9	9.2
5	23.6	11.6

B) 対 照

69.5%TCP/30%MgO

乾式ブレンダー

錠 剤

1	7.7	2.8
2	9.9	3.6
3	11.8	4.3

成分 圧縮力 (キロニュートン) 錠剤硬度 (キロポンド)

C) 99.5%例2生成物 (共圧密MgO/TCP)

錠 剤

1	8.1	3.2
2	10.6	3.6
3	11.8	4.7
4	14.0	5.8
5	16.1	6.2

D) 99.5%例1生成物 (共圧密MgO/TCP)

錠 剤

1	8.1	4.1
2	10.5	5.0
3	15.8	7.5
4	19.8	9.0
5	23.6	10.8
6	27.2	12.6

E) 84.5%例2生成物/15%微結晶質セルロース

錠 剤

1	7.8	0.0
2	11.8	6.5
3	15.9	9.0
4	20.2	10.4

成分 圧縮力 (キロニュートン) 錠剤硬度 (キロポンド)

5	23.3	11.2
6	27.9	13.8

F) 84.5%例1生成物/15%微結晶質セルロース

錠 剤

1	8.3	5.1
2	10.3	6.3
3	16.5	10.0
4	19.9	12.9
5	24.0	15.4
6	28.9	17.8

G) 69.5%TCP/30%MgO/15%Avicel(コブレンダー)

錠 剤

1	7.9	4.4
2	11.5	5.9
3	15.5	7.9
4	20.6	9.4
5	22.8	10.1
6	24.5	10.9

上記の例A., BおよびGで用いたTCPはスタウファケミカル社が商品名TRI-TABとして市販する

直接圧縮顆粒状リン酸三カルシウムである。微結晶質セルロースは商品名 AVICEL PH101 として市販されている。例 B および G で用いた酸化マグネシウムは直接圧縮可能顆粒製品である。

これらの錠剤の圧縮可能性プロファイルは上記のデータから X 軸に圧縮力、そして Y 軸に硬度をグラフ化すれば得られる。直接圧縮可能リン酸三カルシウム/酸化マグネシウムの乾式ブレンド（例 B）の圧縮可能性プロファイルは直接圧縮可能リン酸三カルシウムのそれより著しく下である。例 2 の共圧密ブレンドは上記乾式ブレンドよりは良いが、まだ硬度と圧縮可能性が不足している。微結晶質セルロースを 15% 添加するとプロファイルが直接圧縮リン酸三カルシウムのそれまで増加する。例 1 の共圧密生成物は直接圧縮リン酸三カルシウムとほぼ等価であり、またより高い力で圧密して更に硬度を与えることが可能である。例 1 の生成物に微結晶質セルロースを添加すると限られた圧密力で硬度が増加する。

例 3

らの振動スクリーンで供給物を 3 つの部分に分別した。中間の部分、即ち、36 TBC スクリーンを通過したが 76 TBC スクリーンを通過しなかった粉末を選別した。振動スクリーンから出る過大寸法および過小寸法の部分は Chilsonator の供給ホッパーに充填し、Chilsonator 用供給原料とともにブレンドし、再循環した。

この 80% MgO/20% TCP について篩分析を行ったところ 20 メッシュより粗い粒子はなく、生成物の大部分は 40~100 メッシュの粒径であることが示された（米国標準篩シリーズ）。

下記の配合物を用いて錠剤を製造し、例 2 と同様の仕方で試験した。全部の配合物は酸化マグネシウムおよびリン酸三カルシウムのほかに潤滑剤としてステアリン酸マグネシウム 0.5% と崩壊剤として 1.0%（商品名 Ac-Di-Sol）を含有した。これらの例で用いた圧密リン酸三カルシウムはスタウファークミカル社の TRI-TAB（商品名）である。酸化マグネシウムは Martin Marietta 社の Mag Chem 500 G30（商品名）である。下記の結

80% MgO/20% TCP 共圧密生成物を製造した。

Martin Marietta 社製重量食品グレードの酸化マグネシウム 727 kg とスタウファークミカル社製 NF/FCC グレードの無水リン酸三カルシウム 182 kg をリボンブレンダーで 3 時間ブレンドし、排出した。

それから粉末混合物を Fitzpatrick Chilsonator（商品名）圧密装置に供給して圧密した。この Chilsonator は幅約 30 cm、直径 30 cm のローラを具備していた。ローラは正弦波状表面を有した。油圧で一方のローラを他方のローラに対して 120 kg/cm² ゲージの圧力で押し付けた。

破壊された波形シート状の圧密生成物を 3000 回転/分で回転するナイフ刃を具備した Fitzmill に直接充填した。生成物を 0.20 mm の丸い孔を有するスクリーンを通して磨砕機から排出した。

圧密し磨砕した生成物を Kason 社製振動スクリーン装置に直接供給した。直径 183 cm のスクリーンを用いた。第 1 のスクリーンは 36 TBC であり、第 2 のスクリーンは 76 TBC であった。これ

果が得られた。（掲載した比率はブレンド中の各特定成分の比率に関するものである。）

成 分	圧 縮 力 (キロニュートン)	錠 剤 硬 度 (キロボンド)
80% MgO/20% TCP ブレンド		
A) 共圧密 80% MgO/20% TCP 錠 剤		
1	10.4	4.6
2	11.9	5.3
3	13.6	6.1
4	16.6	7.3
5	17.0	7.9
6	19.4	9.1
B) 19.8% 圧密 TCP/80.2% MgO (顆粒) の乾式ブレンド 錠 剤		
1	9.5	4.2
2	10.5	5.1
3	12.8	6.0
4	14.2	6.1
5	17.4	8.0
6	19.5	7.8
C) 70% TCP/30% MgO 共圧密物 28.9% と MgO 71.1% 乾式ブレンド 錠 剤		
1	10.1	4.0

成 分	圧縮力 (キロニュートン)	錠剤硬度 (キロポンド)
2	12.2	5.9
3	14.0	5.8
4	16.1	7.7
5	17.3	8.2
6	20.5	8.8

(c)
D) 80% MgO/20% TCP 圧密物
38.1%と圧密 TCP 61.9%の
乾式ブレンド(最終錠剤30%
MgO/70%TCP)
錠剤

1	9.9	4.9
2	11.4	5.5
3	13.9	7.0
4	15.9	7.5
5	18.5	8.9
6	20.5	9.0

E) 対照
圧密 TCP
錠剤

1	10.2	5.5
2	11.5	6.3
3	14.3	8.3
4	16.0	9.9
5	18.1	9.8
6	20.6	12.0

(掲載した比率はブレンド中の各特定成分の比率
に関するものである。)

成 分	圧縮力 (キロニュートン)	錠剤硬度 (キロポンド)
90% MgO/10% TCP ブレンド		

A) 共圧密
90% MgO/10% TCP
錠剤

1	10.1	4.3
2	11.5	5.7
3	13.9	6.2
4	16.6	7.4
5	18.0	7.3
6	20.6	8.6

B) 90.3% MgO 顆粒と
9.7% 圧密 TCP の
乾式ブレンド
錠剤

1	9.6	4.3
2	11.8	5.5
3	14.0	6.8
4	16.1	7.1
5	17.9	8.4
6	20.1	8.3

例 4

90% MgO/10% TCP 圧密生成物を例3の手
順で Martin Marietta 社製重量食品グレードの
酸化マグネシウム 818 kg とスタウファークミカ
ル社製 NF/FCC グレードの無水リン酸三カルシウ
ム 91 kg を用いて製造した。

この 90% MgO/10% TCP 共圧密生成物につ
いて簡分析を行なったところ、20メッシュより
粗い粉末はなく、生成物の大部分は 40~100
メッシュの粒径を有することが示された(米田標
準篩シリーズ)。

以下に記載する配合物を用いて錠剤を製造し、
例2と同じ仕方で試験した。全部の配合物が酸化
マグネシウムとリン酸三カルシウムのほかに潤滑
剤としてステアリン酸マグネシウム 0.5% と崩壊
剤として 1.0% (商品名 Ac-Di-Sol) を含有し
た。例で用いた圧密リン酸三カルシウムはスタウ
ファークミカル社の TRI-TAB (商品名) であり、
酸化マグネシウムは Martin Marietta 社の Mag
Chem (商品名) である。下記の結果が得られた。

C) 70% TCP/30% MgO
共圧密物 14.2%と
MgO 85.8%の乾式ブレンド
錠剤

1	9.5	3.5
2	12.2	5.3
3	13.7	5.2
4	15.9	6.5
5	17.2	6.6
6	20.9	7.2

D) 90% MgO/10% TCP
共圧密物 33.7%と
圧密 TCP 66.3%の乾式ブレンド
錠剤

1	9.9	4.6
2	12.0	5.7
3	13.8	5.8
4	15.5	6.9
5	17.8	8.1

E) 対照
圧密 TCP
錠剤

1	10.2	5.5
2	11.5	6.3
3	14.3	8.3
4	16.0	9.9
5	18.1	9.8
6	20.6	12.0

これらの錠剤の圧縮可能性プロファイルを作成
した。

例3および4の試料DをA, B, C, Eと異なるグループの実験部分として作成した。対照の結果として実験は試料Eと匹敵したので、試料Dは代表的と考えられる。

比較の目的で、30% MgO / 70% TCPブレンドを同様に作成し、例3の手順を用いて試験した。

成 分	圧 縮 力 (キロニュートン)	錠剤硬度 (キロボンド)
30% MgO/70% TCPブレンド		
A) 30%非圧密 MgO/70% 圧密 TCPの乾式ブレンド	錠剤を作成でき なかった	
B) 共圧密 30% MgO/70% TCP 錠剤		
1	10.1	5.1
2	11.8	5.8
3	13.9	7.1
4	16.2	8.1
5	18.0	9.0
6	20.4	10.6
C) 対照 圧密 TCP 錠剤		
1	9.6	5.4
2	12.0	7.1
3	14.1	8.1
4	16.1	10.3
5	17.9	10.5
6	19.8	11.1

中に流入しないことが知られていることを指摘しておく。ローラ圧縮リン酸三カルシウムは直接圧縮打錠に有効に使用することが可能である。更に、ローラ圧密リン酸三カルシウム70%と酸化マグネシウム30%のブレンドは直接圧縮打錠用型(ダイス)中に流入しない。ローラ圧密リン酸三カルシウム70%と顆粒状(おそらくローラ圧密の)酸化マグネシウム30%のブレンドは最も低い打錠圧力下でも錠剤キャップを除いて(錠剤の上側表面は裂ける)直接圧縮型(ダイス)中に流入する。直接圧縮法で錠剤を作るのに有効な製品の1つはリン酸三カルシウム70%と酸化マグネシウム30%の共圧密ブレンドである。

80%または90%の酸化マグネシウムとそれぞれ20%と10%のリン酸三カルシウムのブレンドは混合物であるか共圧密物であるかにかかわらず直接圧縮で有効に打錠することが可能である。対照的に、これらの物質のブレンドがリン酸三カルシウムを多量に含む場合には共圧密でなければ直接圧縮打錠用物質として使用することができな

例3および4の報告データからわかるように、対照のローラ圧密リン酸三カルシウムを用いて製造した錠剤と等価な特性を有する直接圧縮錠剤が、酸化マグネシウムとリン酸三カルシウムの非圧密ブレンド、即ち80%/20%または90%/10%ブレンドを用いて製造可能である。対応する同一比率の顆粒状酸化マグネシウムとローラ圧密リン酸三カルシウムの乾式ブレンドを用いてリン酸カルシウム対照と等価な結果を有する錠剤を直接圧縮で製造可能であることも見い出された。同様に、驚くことに、リン酸三カルシウムと酸化マグネシウムの共圧密ブレンドはリン酸三カルシウムまたは酸化マグネシウムのいずれかとブレンドして直接圧縮打錠に有効な物質を作成することが可能であることも見い出された。これは同一の最終比率を持つリン酸三カルシウムと酸化マグネシウムの純粋なブレンドは直接圧縮打錠に有効ではないという事実と対照的である。

本発明のこの面の理解を更に補助するために、リン酸三カルシウムは直接圧縮打錠型(ダイス)

い。更に、リン酸三カルシウムと酸化マグネシウムの共圧密ブレンドは、希釈されても打錠可能なブレンドの作成を許容するのに十分な量の酸化マグネシウムが存在しても、希釈剤としてのリン酸三カルシウムまたは酸化マグネシウムと混合して有効な直接圧縮打錠用物質を作成することが可能である。一般的に、これらのブレンドでは酸化マグネシウムが大量に用いられる。

特 許 出 願 人

ストウファー ケミカル カンパニー

特許出願代理人

弁 理 士 青 木 明
 弁 理 士 西 館 和 之
 弁 理 士 古 賀 哲 次
 弁 理 士 山 口 昭 之
 弁 理 士 西 山 雅 也